



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής : ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ, Καθηγητής

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

Διευθυντής: Καθηγητής ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΒΑΜΒΑΚΟΠΟΥΛΟΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ»

Διευθυντής ΠΜΣ : ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ, Καθηγητής

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ
ΚΟΛΠΙΤΙΔΑΣ ΣΤΗ ΜΑΙΑΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ**

ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ ΣΟΥΚΟΥ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΟΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ

Οκτώβριος 2017

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

**1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)**

Αλέξανδρος Δαπόντε
Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής

Σωτήριος Σωτηρίου,
Επίκουρος Καθηγητής Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής

Μαρία Σάτρα,
ΕΔΙΠ Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η συγγραφή μίας διπλωματικής εργασίας σημαίνει το τέλος μίας δύσκολης αλλά συνάμα εποικοδομητικής περιόδου μέσα στην οποία πραγματοποιήθηκε με επιτυχία η παρακολούθηση των μεταπτυχιακών σπουδών. Πρόκειται για μία επίπονη διανοητική εργασία, η οποία για να φτάσει στο πέρας της είναι απαραίτητη η συνδρομή κάποιων ανθρώπων που παρέχουν είτε ψυχολογική υποκίνηση, είτε συνδράμουν με τις γνώσεις και το ερευνητικό τους έργο.

Οι αρχικές μου ευχαριστίες απευθύνονται στους καθηγητές μου στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών στη Βιολογία της Αναπαραγωγής, που με την πολυετή πείρα τους κατόρθωσαν να μεταδώσουν με επιτυχία τις εξελίξεις στην επιστήμη μας και να θωρακίσουν με πολύτιμες γνώσεις την περαιτέρω επαγγελματική μου σταδιοδρομία. Ευχαριστώ τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Δαπόντε Αλέξανδρο για την καθοδήγηση και την άμεση και ουσιαστική βοήθεια που μου παρείχε κατά τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της διπλωματικής εργασίας. Τις ευχαριστίες μου εκφράζω και στον κ. Σωτηρίου Σωτήριο, Επίκουρο Καθηγητή Εμβρυολογίας και την κ. Σάτρα Μαρία ΕΔΙΠ Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, που δέχτηκαν να είναι μέλη της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης της μεταπτυχιακής εργασίας.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, που με υπομονή και κουράγιο πρόσφεραν την απαραίτητη ηθική συμπαράσταση για την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου εργασίας.

Σούκου Ελευθερία

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

2002-2011	Πτυχίο Ιατρικής Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
1998-2001	4ο Ενιαίο Λύκειο Λάρισας- Βαθμός απολυτηρίου 18,9

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

5/2016-σήμερα	Γ.Ν.Λ. – ΠΓΝΛ Ειδικευόμενη ιατρός Μ/Γ
4/2016-5/2016	Γ.Ν.Λάρισας – Αγροτική Ιατρός
7/2013 – 10/2015	Γενικό Νοσοκομείο Κιλκίς - Μαιευτική/Γυναικολογική κλινική Ειδικευόμενη ιατρός
4/2013 - 7/2013	Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας - Κέντρο Υγείας Ελασσόνας Παιδοχειρουργική κλινική Αγροτική ιατρός
2/2012 - 11/2012	Γενικό Νοσοκομείο Σάμου - Χειρουργική κλινική Ειδικευόμενη ιατρός
6/2011 - 2/2012	Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας – Κ.Υ. Ελασσόνας Παιδοχειρουργική κλινική Αγροτική ιατρός
2008-2010	Εταιρεία εφαρμογών βιοϊατρικής "CRYOTECH A.E." Λήψη και μεταφορά ομφαλικού αίματος Εξυπηρέτηση πελατών και συνεργατών Γραμματειακή υποστήριξη
1/2008 - 12/2008	Ερευνητικό πρόγραμμα ATLS- Αντιμετώπιση πολυτραυματία Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3/2008 - 12/2008	Ερευνητικό πρόγραμμα "Εφαρμοσμένη δημόσια και περιβαλλοντική υγιεινή". Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

«ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΚΟΛΠΙΤΙΔΑΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ»

ΣΟΥΚΟΥ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2017

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιπλέπων

Αλέξανδρος Δαπόντε

Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Σύμβουλος

Σωτήριος Σωτηρίου,

Επίκουρος Καθηγητής Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

Μέλος

Μαρία Σάτρα,

ΕΔΙΠ Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Περίληψη

Οι κολπίτιδες σήμερα αποτελούν το συχνότερο πρόβλημα υγείας που αντιμετωπίζουν οι γυναίκες και τη συνηθέστερη αιτία που μια γυναίκα επισκέπτεται το γυναικολόγο της. Η κολπίτιδα είναι μικροβιακή λοίμωξη ή φλεγμονή που έχει ως αποτέλεσμα να διαταράσσεται η σύσταση των φυσιολογικών κολπικών εκκρίσεων. Συνήθως η κολπίτιδα είναι αποτέλεσμα μόλυνσης με παθογόνους μικροοργανισμούς όπως είναι τα βακτήρια και οι μύκητες με συχνότερο την *Gardnerella vaginalis*, ένα αναερόβιο βακτήριο που ενοχοποιείται για το 95% των περιπτώσεων. Στην πραγματικότητα η βακτηριακή κολπίτιδα είναι ένας μαζικός αποικισμός του κόλπου από διάφορα μικρόβια. Αρκετές γυναίκες δεν έχουν συμπτώματα. Σε άλλες περιπτώσεις το κολπικό έκκριμα είναι λιγοστό και γκριζόλευκο με δυσάρεστη οσμή ψαριού. Θεωρείται σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα και συχνά συνυπάρχει με τριχομοναδική ή μυκητιασική κολπίτιδα. Η κολπίτιδα με ήπια συμπτωματολογία ανταποκρίνεται καλά στη θεραπεία. Αν αφεθεί χωρίς θεραπεία, είναι δυνατό να οδηγήσει σε σοβαρότερες καταστάσεις όπως φλεγμονώδη νόσο της πυέλου (PID), ενδομητρίτιδα, μετεγχειρητικές λοιμώξεις, ενώ διευκολύνεται η μετάδοση του ιού του AIDS (HIV).

Summary

Bacterial vaginosis is the leading vaginal disorder, having an important impact worldwide. It is estimated to affect 30-50% of African-American women and 10-20% of Caucasian women at reproductive age. During bacterial vaginosis, a decrease of *Lactobacillus* spp. and an increase in the number of anaerobic microorganisms, such as *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* in the vaginal epithelium is observed. Although commonly associated to bacterial vaginosis, *G. vaginalis* has also been associated to the vagina of healthy women, but in lower numbers. Women with vaginosis may suffer from white - grey discharge with fish like odor. Usually there are no symptoms. If left without treatment , vaginosis may lead to serious health problems like PID. Nowadays the treatment is promising.

Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	9
1.1 ΚΟΛΠΙΚΗ ΧΛΩΡΙΔΑ.....	10
1.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΒΑΚΤΗΡΙΩΝ.....	11
1.3 ΥΓΙΕΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ	12
Κεφάλαιο 2 Βακτηριακή κολπίτιδα	14
2.1 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	14
2.2 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	15
2.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	16
2.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ	18
Κεφάλαιο 3 ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ	22
Κεφάλαιο 4 ΑΕΡΟΒΙΑ ΚΟΛΠΙΤΙΔΑ	24
Κεφάλαιο 5 ΚΟΛΠΙΤΙΔΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ	25
Βιβλιογραφία	27

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βακτηριακή κολπίτιδα αποτελεί παγκοσμίως τη συνηθέστερη πάθηση του κόλπου καθώς ταλαιπωρεί το 30-50% των Αφρο-Αμερικανών γυναικών και 10-20% των Καυκάσιων γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία (Patterson et al., 2010). Η ΒΚ είναι ένα πολυμικροβιακό κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ποικίλες επιπλοκές που σχετίζονται με την αναπαραγωγική υγεία των γυναικών (Turovskiy et al., 2011). Είναι 3 – 4 φορές πιο συχνή από την τριχομοναδική κολπίτιδα ή τη μυκητιασική αιδοιοκολπίτιδα (Cauci et al., 1996; Aroutcheva et al., 2001; Eschenbach, 2007; Patterson et al., 2010). Τα τελευταία 50 χρόνια πολλές μελέτες έγιναν με σκοπό να κατανοηθεί η αιτιολογία της ΒΚ. Αναγνωρίστηκαν κάποιοι παράγοντες κινδύνου, ωστόσο η συσχέτιση τους δεν είναι ακόμη ξεκάθαρη εξαιτίας της πολυπλοκότητας και της απουσίας κατάλληλου ζωικού μοντέλου στο οποίο θα μπορούσε να εφαρμοστεί. (Turovskiy et al., 2011).

1.1 Φυσιολογική κολπική χλωρίδα

Η φυσιολογική κολπική χλωρίδα περιέχει λακτοβάκιλλους, ειδικά *Lactobacillus crispatus* και *L. gasseri*, (Zarate and Nader-Macias, 2006) και *L. jensenii* (Pavlova et al., 2002; Marrazzo, 2011). Μελέτες αναφέρουν τον *L. iners* ως επικρατούντα στην χλωρίδα της ΒΚ, γεγονός που δε συμφωνεί με την αρχική υπόθεση ότι ανήκει στην φυσιολογική χλωρίδα (Menard et al., 2010; Zozaya-Hinchliffe et al., 2010). Οι *Lactobacillus* spp. Είναι Gram-θετικοί βάκιλλοι, αυστηρά ή δυνητικά αναερόβια, αναπτύσσονται ταχέως και προτιμούν όξινο περιβάλλον, παράγοντας γαλακτικό οξύ.(Reid, 2001; Dover et al., 2008). Παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση υγιούς κολπικού περιβάλλοντος. Περίπου το 78% των γαλακτοβάκιλλων εμποδίζουν την ανάπτυξη της *G. vaginalis*, δρώντας ως φραγμός στην μόλυνση και συνεισφέροντας στον έλεγχο κολπικών μικροβίων, συναγωνιζόμενοι με άλλους μικροοργανισμούς για την προσκόλληση στα επιθηλιακά κύτταρα και την αλλαγή του παθογόνου βιοφίλμ. (Aroutcheva et al., 2001; Saunders et al., 2007; Coudeyras et al., 2008; Teixeira et al., 2010). Το βιοφίλμ είναι ένα λειτουργικό σύνολο μικροοργανισμών, συγκεντρωμένων στο κολπικό επιθήλιο (Costerton et al., 1987). Χαρακτηρίζεται από δομική ετερογένεια, έχει εξωκυττάριο χώρο από πολυμερείς ουσίες και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους είναι πολύπλοκες. Οι λακτοβάκιλλοι είναι επίσης υπεύθυνοι για την παραγωγή των υποπροϊόντων όπως γαλακτικό οξύ, το οποίο διατηρεί το χαμηλό pH, υδροξείδιο του υδρογόνου και βακτηριοκίνες, που έχουν αντιμικροβιακές ιδιότητες κι έτσι αποκλείουν έτσι τα παθογόνα (Mah and O'Toole, 2001; Koumans et al., 2002; Larsson et al., 2005).

Μερικοί παράγοντες σχετίζονται με τον αποικισμό του κολπικού επιθηλίου από γαλακτοβάκιλλους. Διαφορές στην κυτταρική μεμβράνη επηρεάζουν την προσκόλληση (Zarate and Nader-Macias 2006). Ορμονικές αλλαγές, όπως τα οιστρογόνα, το γλυκογόνο και το pH του κόλπου επηρεάζουν την προσκόλληση στα επιθηλιακά κύτταρα. Η αύξηση των οιστρογόνων στη διάρκεια του κύκλου, αυξάνει τον αποικισμό.(Cribby et al. 2008). Κατά την εμμηνόπαυση μειώνονται τα οιστρογόνα με αποτέλεσμα μικρότερη ποσότητα γαλακτοβάκιλλων (Cribby et al, 2008) .

1.2 Θεωρία ενός βακτηρίου

Οι Gardner και Dukes, 50 χρόνια πριν, υποστήριξαν ότι η αιτία της BK ήταν η *G. vaginalis*, υποστηρίζοντας ότι αν μια αποικία της τοποθετηθεί στον κόλπο προκαλεί BK (Fredricks et al, 2009). Ωστόσο, οι μικροοργανισμοί που σχετίζονται με την BK δεν πληρούν το δεύτερο κριτήριο Koch, Η *G. vaginalis* σχετίζεται με την BK και έχει βρεθεί στη χλωρίδα υγιών γυναικών (Gardner and Dukes 1959; Fredricks et al. 2009, Turovskiy et al 2011).

1.3 Αλλαγές της ενδογενούς χλωρίδας

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι , στην BK, υπάρχει διαταραχή της χλωρίδας: μείωση των λακτοβάκιλων και αύξηση του αριθμού των αναερόβιων και gram θετικών κόκκων όπως *Prevotella* spp., *Mobilincus* spp. , *Mycoplasma hominis*, και *G. vaginalis* (Aroutcheva et al 2001; Sethi et al. 2006;) επίσης πρόσφατες μελέτες συσχέτισαν ακόμα ένα παράγοντα με τη BK: την παρουσία *Atopobium vaginae*. (De Backer et al. 2010). Η βιβλιογραφία

επίσης αναφέρει τη σχέση του με τη *G.vaginalis*. Η *Gardnerella vaginalis* είναι ένας ιδιαίτερος μικροοργανισμός, που αναπτύσσεται σαν gram μεταβλητός κόκκος σε αιματούχο θρεπτικό υλικό καλλιέργειας στους 37 °C. φαίνονται σαν διάφανες-γκρι αποικίες και μερικές φορές υπάρχει β-αιμόλυση (Lamont et al., 2011; Turovskiy et al., 2011). Το *Atorobium vaginae* είναι δύσκολο να καλλιεργηθεί. Το γένος *Atorobium* προτάθηκε 1992 από τους Collins και Wallbanks, αλλά μόλις το 1999 ανακαλύφθηκε η σχέση του με τη κολπική χλωρίδα. Ανήκει στην οικογένεια *Coriobacteriaceae* και είναι αναερόβιο Gram-θετικό βακτήριο. Οι χαρακτηριστικοί κόκκοι εμφανίζονται σε ζευγάρια ή μικρές αλυσίδες (Rodriguez et al., 1999; Knoester et al., 2011), και σε αιματούχο θρεπτικό υλικό 37 °C, αναπτύσσονται μικρές αποικίες λευκόφαιες (Rodriguez et al., 1999). Εξαιτίας της περιορισμένης καλλιεργησιμότητας του δεν υπάρχουν πολλές σχετικές μελέτες.

Με αυτές τις αλλαγές της χλωρίδας, αλλάζει και το κολπικό pH από 4.5 σε 7. Η εξάντληση των λακτοβάκιλλων μειώνει την παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου που διατηρεί το χαμηλό pH (Cauci et al., 1996; Walker and Thornsberry, 1998; Witkin et al., 2007; Teixeira et al., 2010)

1.4 Υγιείς γυναίκες

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η κολπική χλωρίδα των υγιών γυναικών αποτελείται κυρίως από *Lactobacillus* spp. (figure 1.1 A), οι οποίοι παράγουν βακτηριοκίνες, υπεροξείδιο του υδρογόνου και οργανικά οξέα. Οι *Lactobacilli* είναι παρόντες περίπου στο 96% υγιών γυναικών και στο 6% γυναικών με BK. Οι *Lactobacilli* spp. που δεν παράγουν υπεροξείδιο του υδρογόνου βρίσκονται μόνο στο 4% υγιών γυναικών ενώ στο 36% γυναικών με BK.

(Livengood, 2009). Πιο πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι και η *G. vaginalis* αποτελεί μέλος της χλωρίδας του υγιούς γυναικείου κόλπου (figure 1.1 B). Ωστόσο, οι αριθμοί των *G. Vaginalis* , που απομονώνονται από κολπικά επιθήλια υγιών γυναικών, είναι μικρότεροι από αυτούς των γυναικών με ΒΚ. Επιπροσθέτως οι υπότυποι που βρίσκονται σε υγιείς γυναίκες διαφέρουν από αυτούς που απομονώνονται από γυναίκες με ΒΚ (Aroutcheva et al., 2001; Harwich et al., 2010).

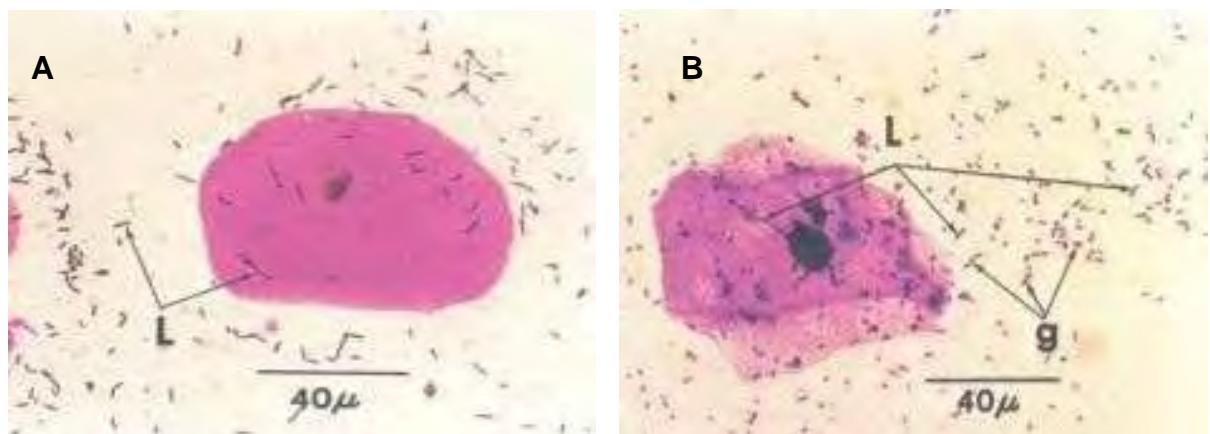


Figure 1.1: Representation of normal vaginal fluid smears. 1.1 A - clue cell with *Lactobacillus* spp. morphotype (L). 1.1 B - clue cell surrounded by *Lactobacillus* spp. (L) and also *G. vaginalis* (g) (Spiegel et al., 1983).

2.1 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

- Αύξηση του κολπικού pH > 4.5
- Οσμή ψαριού, εντονότερη με την αλκαλοποίηση του κολπικού εκκρίματος με μια σταγόνα υπεροξειδίου του καλίου – “θετικό whiff test”;
- Λεπτόρευστες εκκρίσεις
- Παρουσία “clue cells”, τοιχωματικά επιθηλιακά κύτταρα του κόλπου, με ασαφή όρια και κοκκιώδη εμφάνιση λόγω των πλειόμορφων μικροσκοπικών βακίλλων στο κυτταρόπλασμα (Witkin *et al.*, 2007).

Ωστόσο, περίπου 50% των ασθενών δεν έχουν συμπτώματα και η διάγνωση τους δεν μπορεί να γίνει κλινικά (Gillet *et al.*, 2011).

2.2 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Κάποιες σοβαρές επιπλοκές και λοιμώξεις του ανώτερου γεννητικού συστήματος της γυναίκας έχουν σχετιστεί με την βακτηριακή κολπίτιδα, όπως πρόωρες συστολές και πρόωρος τοκετός, ενδομητρίτιδα μετά από έκτρωση και μετά από τοκετό και χαμηλό βάρος γέννησης (Srinivasan and Fredricks, 2008; Swidsinski *et al.*, 2008; Menard *et al.*, 2012). Στην πραγματικότητα, γυναίκες που έχουν γεννήσει πρόωρα είναι πιο πιθανό να έχουν λοίμωξη του γεννητικού συστήματος όπως φαίνεται εξετάζοντας το αμνιακό υγρό, τους υμένες και τον πλακούντα. Ορισμένες μελέτες επίσης αναφέρουν ότι οι αλλαγές της κολπικής χλωρίδας αυξάνουν τον κίνδυνο λοίμωξης από HPV, γεγονός που εξηγείται από τη μείωση των επιπέδων συγκεκριμένων

λευκοκυττάρων (Gillet *et al.*, 2011). Το κολπικό υγρό γυναικών με ΒΚ έχει ένζυμα όπως οι σιαλιδάσες, τα οποία σχετίζονται με την αποδόμηση του τραχηλικού επιθηλίου και αυξημένη προδιάθεση για μόλυνση με HPV. Επίσης η ΒΚ αυξάνει τον κίνδυνο μετάδοσης HIV από γυναίκα σε άντρα ή άλλη γυναίκα (Koumans *et al.*, 2002; Eschenbach, 2007) καθώς και την ευαισθησία σε άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα (Larsson *et al.*, 2005; Srinivasan and Fredricks, 2008; Menard *et al.*, 2012).

2.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι κάποιοι παράγοντες αυξάνουν την εμφάνιση της ΒΚ. Περιβαλλοντικά και εθνικά χαρακτηριστικά μπορεί να επηρεάσουν την προδιάθεση για ΒΚ. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η εθνικότητα, το κοινωνικοοικονομικό στάτους, οι συνήθειες προσωπικής υγιεινής και η αντιβιοτική αγωγή (Gillet *et al.*, 2011; Ravel, 2011; Turovskiy *et al.*, 2011). Ωστόσο, από κοινωνικοοικονομικής άποψης, μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η κολπική χλωρίδα είναι παρόμοια σε γυναίκες που ζουν σε βιομηχανοποιημένες χώρες και σε γυναίκες που ζουν σε φτωχές χώρες (Perin *et al.*, 2011). Επίσης οι γυναίκες που αποκτούν νέο σύντροφο ή έχουν πολλαπλούς συντρόφους έχουν αυξημένη προδιάθεση για ΒΚ (Livengood, 2009). Οι Larsson *et al.* (2007) αναφέρουν ότι το κάπνισμα αυξάνει την προδιάθεση, μειώνοντας τους λακτοβάκιλλους που παράγουν υδροξείδιο του υδρογόνου. Η επίπτωση της ΒΚ στις εγκυμονούσες γυναίκες διαφέρει μεταξύ πληθυσμών καθώς και μεταξύ προ- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

2.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Το τεστ Παπανικολάου είναι η πρώτη εξέταση στην κλινική πρακτική. Η κυτταρολογική εξέταση βελτιώνει την διάγνωση των τραχηλικών φλεγμονών, πολύ συχνών στην αναπαραγωγική ηλικία (Bukhari et al., 2012). Ωστόσο, μερικές μελέτες δείχνουν ότι το επίχρισμα κατά Παπανικολάου δεν είναι πολύ χρήσιμο και ικανό για τη διάγνωση της ΒΚ, επειδή συνήθως εξετάζονται τα clue cells ως το μόνο κριτήριο και αποκλείονται άλλα κλινικά κριτήρια (Greene et al., 2000). Η διάγνωση της ΒΚ μπορεί να γίνει με τυποποιημένα συστήματα βαθμολόγησης όπως του Amsel, Nugent και Spiegel (Boskey et al., 2004).

Amsel criteria

Δεδομένου ότι οι μικροοργανισμοί αυτοί αποτελούν μέρος της φυσιολογικής κολπικής χλωρίδας, η ανεύρεσή τους, ειδικά της *G. Vaginalis*, δεν θέτουν τη διάγνωση. Το ποσοστό των ασυμπτωματικών γυναικών είναι περίπου 50%, γεγονός που αποτελεί εμπόδιο σε αυτού του είδους διάγνωση (Hay, 2010; Gillet et al., 2011).

Για τη διάγνωση σε συμπτωματικές γυναίκες χρησιμοποιούνται τα κριτήρια Amsel (τρία εκ των τεσσάρων είναι αρκετά):

1. Ομοιογενής, φαιόχροη κολπική έκκριση
2. pH κολπικού υγρού > 4,5
3. Παρουσία clue cells > 20% του ολικού αριθμού επιθηλιακών κυττάρων σε μεγέθυνση 100x
4. Οσμή αμίνης (“δίκην ψαριού”) με προσθήκη υδροξειδίου του καλίου (KOH) στο κολπικό υγρό

Σε επίπεδο εργαστηρίου, για τη διάγνωση χρησιμοποιείται και η βαθμολογία Nugent με την οποία αποδίδεται μια συγκεκριμένη τιμή σε κάθε βακτηριδιακό μορφότυπο. Η βαθμολογία αυτή έχει ευαισθησία 92% και ειδικότητα 77%. (Cauci et al., 1996; Srinivasan and Fredricks, 2008; Swidsinski et al., 2008).

Score Number of organism morphotypes per high power field

	<i>Lactobacillus</i> (parallelsided Gram-positive rods)	<i>Gardnerella/ Bacteroides</i> (tiny, Gram-variable coccobacilli and rounded, pleomorphic, Gram negative rods with vacuoles)	<i>Mobiluncus</i> (curved, Gram-negative rods)
0	>30	0	0
1	5-30	<1	1-5
2	1-4	1-4	>5
3	<1	5-30	
4	0	>30	

Spiegel score

Το Spiegel score βασίζεται σε ένα σύστημα βαθμονόμησης από το 0-10. σκορ 7 επιβεβαιώνει τη ΒΚ, 4-6 είναι ενδιάμεση διάγνωση και 0-3 είναι φυσιολογικό. Το κριτήριο εφαρμόζεται για *Lactobacillus* spp. και *G. vaginalis* morphotypes (Nugent et al., 1991).

Score	Number of organism morphotypes per field
0	No morphotypes
1+	Less than 1 morphotype
2+	1 to 4 morphotypes
3+	5 to 30 morphotypes
4+	30 or more morphotypes

2.5 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ΒΚ θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί με αντιβιοτικά αφού διαγνωστεί. Ωστόσο η συμβιωτική σχέση της κολπικής χλωρίδας μπορεί να μειώσει την απάντηση στην θεραπεία.(Pepin et al., 2011). Η μετρονιδαζόλη θεωρείται η πρώτη επιλογή στη θεραπεία. Είναι οικονομικό φάρμακο, δρά ενάντια σε gram θετικά ή αρνητικά βακτήρια και έχει ήπιες παρενέργειες. Κυκλοφορεί σε υπόθετα, ενδοφλέβια και από του στόματος μορφή (Lofmark et al., 2010). Η συνιστώμενη δόση είναι κάποιοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι μετά τη χορήγηση της μετρονιδαζόλης, η συγκέντρωση του DNA της *G. vaginalis* θα μειωθεί ενώ η συγκέντρωση του DNA του *L. crispatus* θα αυξηθεί (Turovskiy et al., 2011). Ωστόσο, η συγκέντρωση του *G. vaginalis* DNA αυξάνεται στις επαναλαμβανόμενες ΒΚ ακόμη και μετά τη χορήγηση μετρονιδαζόλης (Turovskiy et al., 2011). Η χορήγηση κλινδαμυκίνης είναι μια εναλλακτική θεραπεία (Koumans et al., 2002).). Αντοχή στην μετρονιδαζόλη έχει παρατηρηθεί σε ορισμένα στελέχη *G. vaginalis* με απενεργοποίηση γονιδίων νιτρορεδοουκτάσης (Harwich et al., 2010). Η συνύπαρξη *A. vaginae* και *G. vaginalis* αυξάνει το ποσοστό υποτροπής της νόσου σε σχέση με τη *G. vaginalis*, μετά τη θεραπεία με μετρονιδαζόλη (De Backer et al., 2010).). Ο *Lactobacillus* spp. είναι ανθεκτικός στη μετρονιδαζόλη και κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι η θεραπεία με μετρονιδαζόλη ενισχύει την αποίκηση του κόλπου με λακτοβάκιλλους. Από την άλλη, η κλινδαμυκίνη έχει υψηλή δραστηριότητα έναντι της *G. vaginalis* και του *A. vaginae*, ενώ μπορεί να προκαλέσει απομάκρυνση των λακτοβάκιλλων (De Backer et al., 2006). Τα

αντιβιοτικά είναι αποτελεσματικά στο 60% των περιπτώσεων και δεν εκριζώνουν όλα τα κολπικά βακτήρια (Dover et al., 2008)

Συνιστώμενα σχήματα

Μετρονιδαζόλη 500mg, 2 φορές ημερησίως από το στόμα, για 7 ημέρες

Ή

Μετρονιδαζόλη γέλη 0.75%* ή κολπικό υπόθετο¹ εφαρμοστής ημερησίως ενδοκολπικά, για 5 ημέρες

Ή

Κλινδαμυκίνης κρέμα 2%, 1 εφαρμοστής ημερησίως ενδοκολπικά, για 7 ημέρες

Εναλλακτικά Σχήματα

Τινιδαζόλη 2 g., 1 φορά ημερησίως από το στόμα, για 2 ημέρες

Ή

Τινιδαζόλη 1 g., 1 φορά ημερησίως από το στόμα, για 5 ημέρες

Ή

Κλινδαμυκίνη 300 mg., 2 φορές ημερησίως από το στόμα, για 7 ημέρες

Ή

Κλινδαμυκίνη 100 mg., 1 εφαρμοστής ημερησίως ενδοκολπικά, για 3 ημέρες

Εναλλακτικά σχήματα περιλαμβάνουν τη χρήση τινιδαζόλης ή κλινδαμυκίνης (ενδοκολπικά ή από του στόματος) ή μετρονιδαζόλης (750 mg ημερησίως για 7 ημέρες) ή εφάπαξ δόση κλινδαμυκίνης ενδοκολπικά. Πολλαπλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για την αξιολόγηση των ενδοκολπικών σκευασμάτων λακτοβακίλλων για την θεραπεία και αποκατάσταση της κολπικής χλωρίδας [4-6] δεν υπάρχουν δεδομένα για να καθιερώσουν τη χρήση τους.

Παρακολούθηση

Με την υποχώρηση των συμπτωμάτων δεν απαιτείται επανεξέταση της ασθενούς, παρά μόνο σε υπότροπη. Σε περιπτώσεις πρώιμης αποτυχίας της θεραπείας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα διαφορετικό σχήμα [7]. Σε πολλαπλές υποτροπές μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας συστήνεται χρήση gel μετρονιδαζόλης 2 φορές την εβδομάδα για 4-6 μήνες [8].

Θεραπεία του συντρόφου

Η ανταπόκριση στη θεραπεία και η πιθανότητα υποτροπής δεν σχετίζονται με τη θεραπεία του συντρόφου και γι'αυτό δε συστήνεται η θεραπεία.

Αλλεργία ή δυσανεξία στη θεραπεία

Σε περιπτώσεις αλλεργίας ή δυσανεξίας στα σκευάσματα μετρονιδαζόλης ή τινιδαζόλης προτιμάται ενδοκολπική χρήση κλινδαμυκίνης. Η ενδοκολπική χρήση μετρονιδαζόλης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε γυναίκες που δεν ανέχονται συστηματικά τη μετρονιδαζόλη αλλά και όχι σε αυτές με συστηματική αλλεργική αντίδραση.

Κύηση

Στη διάρκεια της εγκυμοσύνης θεραπεία συστήνεται σε όλες τις συμπτωματικές περιπτώσεις. Η Β.Κ. έχει συσχετισθεί με δυσμενή έκβαση της κύησης, προκαλώντας πρόωρη ρήξη υμένων, πρόωρο τοκετό, χοριοαμνιονίτιδα και ενδομητρίτιδα. Παρόλα αυτά το μόνο αποδεδειγμένο όφελος είναι η υποχώρηση των συμπτωμάτων, χωρίς βελτίωση του περιγεννητικού αποτελέσματος. Σε δύο μελέτες αποδείχθηκε ότι η θεραπεία με 250 mg μετρονιδαζόλης είναι επαρκής (Hauth, J.C., et al., 1995, Morales, W.J., S. Schorr, and J. Albritton, 1994.), αν και χρησιμοποιούνται και σχήματα με 500 mg μετρονιδαζόλης από το στόμα καθώς και κλινδαμυκίνης 300 mg με παρόμοια αποτελεσματικότητα με την κολπική γέλη (Yudin, M.H., et al 2003). Σε μεταanalύσεις η χρήση μετρονιδαζόλης στην κύηση αποδείχθηκε ασφαλής, χωρίς τερατογόνο δράση (Burtin, P., et al. 1995, Piper, J.M., E.F. Mitchel, and W.A. Ray 1993). Σε ότι αφορά την ασυμπτωματική Β.Κ. σε έγκυες υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίξουν την ανάγκη διάγνωσης και θεραπείας.

Συνιστώμενα Σχήματα στην Κύηση

Μετρονιδαζόλη 500mg, 2 φορές ημερησίως από το στόμα, για 7 ημέρες

Ή

Μετρονιδαζόλη 250mg, 3 φορές ημερησίως από το στόμα, για 7 ημέρες

Ή

Κλινδαμυκίνη 300 mg., 2 φορές ημερησίως από το στόμα, για 7 ημέρες

Φορείς H.I.V.

Η B.K. υποτροπιάζει σε υψηλότερα ποσοστά σε οροθετικές γυναίκες (Jamieson, D.J., et al., 2001) και η συνιστώμενη θεραπεία είναι ίδια με τις οροαρνητικές.

3. ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΒΚ

Τα προβιοτικά είναι μια εναλλακτική στη χρήση των αντιβιοτικών για τη θεραπεία της ΒΚ (Zarate and Nader-Macias, 2006; Cribby *et al.*, 2008). Ο Οργανισμός Τροφίμων και Αγροτικών προϊόντων των Η.Ε. ορίζει τα προβιοτικά ως “ζωντανοί μικροοργανισμοί που επιφέρουν ένα υγιεινό όφελος στον ξενιστή όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες” (Jones and Versalovic, 2009). Ορισμένα στελέχη γαλακτοβάκιλλων μπορούν να δράσουν ως προβιοτικά, με στόχο να αποκαταστήσουν την κολπική χλωρίδα. Οι *Lactobacillus rhamnosus*, *L. reuteri* και *L. acidophilus* που χορηγούνται στον κόλπο γυναικών για να αποκαταστήσουν την αντιμικροβιακή άμυνα του επιθηλίου, σύμφωνα με μελέτες, εμποδίζουν την ανάπτυξη βακτηρίων όπως *Escherichia coli*, *G. vaginalis*, *Candida albicans* και *Pseudomonas aeruginosa* (Reid, 2001; Zarate and Nader-Macias, 2006; Cribby *et al.*, 2008; Dover *et al.*, 2008). Οι O'Hanlon *et al.*, το 2011 υποστήριξαν ότι οι λακτοβάκιλλοι που παράγουν γαλακτικό οξύ είναι πιο αποτελεσματικοί από αυτούς που παράγουν υδροξείδιο του υδρογόνου, στην οξινοποίηση του κόλπου και κατ

έπέκταση στη θεραπεία της ΒΚ (O'Hanlon *et al.*, 2011). Πολλές μελέτες έχουν γίνει σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χρήσης προβιοτικών παράλληλα με τη χρήση αντιβιοτικών. Σε μια μέτα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που περιελάμβαναν >1300 ασθενείς, φάνηκε ότι υπάρχει μικρή θετική επίδραση των προβιοτικών στη θεραπεία της ΒΚ (Huang H.*et al.* 2014). Πρόσφατη μελέτη (Melissa Shanay Herring *et al.* 2016), καταλήγει στο συμπέρασμα ότι είναι αποτελεσματική η χορήγηση προβιοτικών παράλληλα με την αντιβιοτική αγωγή σε γυναίκες με υποτροπιάζουσες ΒΚ. Μία τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη έδειξε ότι η από του στόματος χορήγηση προβιοτικών μπορεί να επιμηκύνει το υγιές μεσοδιάστημα μεταξύ υποτροπιάζουσών ΒΚ και να βελτιώσει κλινικές παραμέτρους (Heczko PB *et al.* 2015).

4. Αερόβια κολπίτιδα

Η αερόβια κολπίτιδα (ΑΚ) αναγνωρίστηκε ως κλινική οντότητα μόλις το 2002 . χαρακτηρίζεται από ανώμαλη κολπική χλωρίδα με αερόβια, εντερικά βακτήρια, κολπική φλεγμονή και ανεπαρκή επιθηλιακή ωρίμανση. Η ΑΚ ΚΑΙ ΒΚ έχουν αρκετά κοινά χαρακτηριστικά όπως μειωμένο αριθμό γαλακτοβάκιλλων, κολπική υπερέκκριση και υψηλό pH. Ωστόσο, στην ΑΚ ο κόλπος συχνά εμφανίζεται εξέρυθρος και οιδηματώδης ακόμη και διαβρωμένος ή με έλκη. Οι γυναίκες με ΑΚ μπορεί να εμφανίσουν δυσπαρεύνια και κιτρινοπράσινες και παχύρρευστες εκκρίσεις. Η μικροσκόπηση του κολπικού επιχρίσματος εμφανίζει λευκοκύτταρα, παραβασικά ή ανώριμα επιθηλιακά κύτταρα και απουσία της κοκκώδους χλωρίδας της ΒΚ. Παρά τις διαφορές τους, η διάκριση μεταξύ της ΒΚ και της ΑΚ δεν έγινε σε πολλές μελέτες , οδηγώντας έτσι σε ανακριβή συμπεράσματα και εσφαλμένη διαχείριση κλινικών αποτελεσμάτων και ασθενών. Αν και κυρίως διαφεύγει της διάγνωσης, αρκετοί ιατροί τη συμπεριλαμβάνουν στη διαφορική διάγνωση της συπτωματικής κολπίτιδας. Η διάγνωση γίνεται με μικροσκόπηση κολπικού επιχρίσματος με χρήση φάσης αντίθεσης. Το σκορ υπολογίζεται από την παρουσία γαλακτοβάκιλλων, φλεγμονής , λευκοκυττάρων, ανώριμων επιθηλιακών κυττάρων και από τα χαρακτηριστικά της χλωρίδας. Κάποιες ομάδες χρησιμοποιούν διαγνωστικά τεστ που βασίζονται σε νουκλεικά οξέα και ένζυμα χωρίς ωστόσο να έχουν αντικαταστήσει τη κλασσική μέθοδο. Η καλύτερη θεραπεία δεν έχει ακόμη καθοριστεί αλλά βασίζεται στις ανάγκες της ασθενούς και τα μικροσκοπικά ευρήματα. Τοπική χρήση οιστρογόνων, κορτικοστεροειδών αντιβιοτικών και

προβιοτικών φαίνεται να έχουν κάποια αποτελέσματα. Μελλοντικές έρευνες θα αποκαλύψουν περισσότερα σχετικά με την ΑΚ. (Donders GGG et al 2017)

5. ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΚΟΛΠΙΤΙΔΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Πρόσφατη μελέτη (5/2017) του Πανεπιστημίου Αθηνών κατέληξε στα εξής συμπεράσματα : μεταξύ 163 γυναικών με κολπίτιδα η πιο συχνή ήταν η ΒΚ , ακολουθούμενη από μόλυνση από *Ureaplasma* , ΑΚ και καντιντίαση. Η συχνότερη αιτία της ΒΚ ήταν η *Gardnerella vaginalis* και της ΑΚ η *Escherichia coli*. Αν και η παρουσία κολπίτιδας είναι παρόμοια μεταξύ γυναικών διαφορετικών ηλικιακών ομάδων στην Ελλάδα, το είδος και η επίπτωση των παθογόνων διαφέρουν. Αλλαγές στη φυσιολογική κολπική χλωρίδα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κολπίτιδας σε συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες. Παγκοσμίως, η επίπτωση των φλεγμονών του γεννητικού συστήματος των γυναικών, αυξάνει. Ωστόσο η βιβλιογραφία σχετικά με την ηλικιακή κατανομή είναι περιορισμένη. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στη δημιουργία διαγνωστικών και θεραπευτικών τεχνικών ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα των ασθενών .Η ερευνητική ομάδα του Κέντρου Έρευνας Λοιμώξεων του Ιασώ μελέτησε τον επιπολασμό των φλεγμονωδών διαταραχών της χλωρίδας του κόλπου με σημαντική ανάπτυξη αερόβιων βακτηρίων σε γυναίκες με συμπτώματα κολπίτιδας. Κολπικά επιχρίσματα από 761 γυναίκες με συμπτώματα κολπίτιδας συλλέχθηκαν προοπτικά. Από αυτές, οι 579 διαγνώστηκαν με τους πιο συχνούς τύπους κολπίτιδας: μυκητιασική κολπίτιδα (κυρίως από *Candida albicans*), μη ειδική βακτηριακή κολπίτιδα (bacterial vaginosis) ή κολπίτιδα από τριχομονάδα. Στο υπόλοιπο 23,9% (182 γυναίκες, εκ των οποίων 66

έγκυες) διαγνώστηκε φλεγμονώδης διαταραχή της χλωρίδας του κόλπου, με βάση συγκεκριμένα εργαστηριακά κριτήρια, με σημαντική ανάπτυξη αερόβιων βακτηρίων στις καλλιέργειες κολπικού υγρού. Το κολοβακτηρίδιο (*Escherichia coli*) ήταν το βακτήριο που απομονώθηκε συχνότερα (45,7% στις μη έγκυες και 34,8% στις έγκυες). Άλλα συχνά βακτήρια ήταν ο στρεπτόκοκκος ομάδας B και ο εντερόκοκκος (*Enterococcus faecalis*). Με βάση αυτά τα ερευνητικά ευρήματα, κατά τη διερεύνηση περιστατικών με πιθανή κολπίτιδα, πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα της σοβαρής διαταραχής της μικροβιακής χλωρίδας του κόλπου που μπορεί να οδηγήσει σε αερόβια κολπίτιδα.

Τέλος, μελέτη του πανεπιτημίου Αθηνών σε μετεμμηνοπαυσικές γυναίκες, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία MFCO2-Laser είναι πολλά υποσχόμενη για να βελτιώσει την υγεία του κόλπου αναγεννώντας τον πληθυσμό των γαλακτοβάκιλλων και τη φυσιολογική χλωρίδα του κόλπου. (Athanasίου et al 2016).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Amsel, R., Totten, P.A., Spiegel, C.A., Chen, K.C., Eschenbach, D., Holmes, K.K. 1983. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *American Journal of Medicine* **74**: 14-22.
- Aroutcheva, A.A., Simões, J.A., Behbakht, K., Faro, S. 2001. *Gardnerella vaginalis* isolated from patients with bacterial vaginosis and from patients with healthy vaginal ecosystems. *Clinical Infectious Diseases* **33**: 1022-1027.
- Aroutcheva, A.A., Simoes, J.A., Faro, S. 2001. Antimicrobial protein produced by vaginal *Lactobacillus acidophilus* that inhibits *Gardnerella vaginalis*. *Infectious Diseases Obstetrics and Gynecology* **9**: 33-39.
- Boskey, E.R., Atherly-Trim, S.A., O'Campo, P.J., Strobino, D.M., Misra, D.P. 2004. Acceptability of a self-sampling technique to collect vaginal smears for Gram stain diagnosis of bacterial vaginosis. *Womens Health Issues* **14**: 14-18.
- Bukhari, M.H., Majeed, M., Qamar, S., Niazi, S., Syed, S.Z., Yusuf, A.W., Yusuf, N.W. 2012. Clinicopathological study of Papanicolaou (Pap) smears for diagnosing of cervical infections. *Diagnostic Cytopathology* **40**: 35-41.
- Burton, J.P., Devillard, E., Cadieux, P.A., Hammond, J.A., Reid, G. 2004. Detection of *Atopobium vaginae* in postmenopausal women by cultivation-independent methods warrants further investigation, *Journal of Clinical Microbiology* **42**: 1829-1831.
- Burton, J., Reid, G. 2002. Evaluation of the bacterial vaginal flora of 20 postmenopausal women by direct (Nugent Score) and molecular (*Polymerase Chain Reaction* and denaturing gradient gel electrophoresis) techniques. *The Journal of Infectious Diseases* **186**: 1770-80.
- Catlin, B.W. 1992. *Gardnerella vaginalis*: characteristics, clinical considerations, and controversies. *Clinical Microbiology Reviews* **5**: 213-237.

Cauci, S., Scrimin, F., Driussi, S., Ceccone, S., Monte, R., Fant, L., Quadrifoglio, F. 1996. Specific immune response against *Gardnerella vaginalis* hemolysin in patients with bacterial vaginosis.

American Journal of Obstetrics & Gynecology **175**: 1601-1605.

Chaijareenont, K., Sirimai, K., Boriboonhirunsarn, D., Kiriwat, O. 2004. Accuracy of Nugent's score and each Amsel's criteria in the diagnosis of bacterial vaginosis. *Journal of the Medical Association of Thailand* **87**: 1270-1274.

Costerton, J.W., Cheng, K.J., Geesey, G.G., Ladd, T.I., Nickel, J.C., Dasgupta, M., Marrie, T.J. 1987.

Bacterial biofilms in nature and disease. *Annual Review of Microbiology* **41**: 435-464.

Coudeyras, S., Jugie, G., Vermerie, M., Forestier, C. 2008. Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens.

Infectious Diseases Obstetrics & Gynecology **2008**: 1-5.

Cribby, S., Taylor, M., Reid, G. 2008. Vaginal microbiota and the use of probiotics. *Interdisciplinary Perspectives in Infectious Diseases* **2008**: 1-9.

De Backer, E., Dubreuil, L., Brauman, M., Acar, J., Vaneechoutte, M. 2010. In vitro activity of secnidazole against *Atopobium vaginae*, an anaerobic pathogen involved in bacterial vaginosis.

Clinical Microbiology and Infection **16**: 470-472.

Donders GGG et al 2017)

Dover, S.E., Aroutcheva, A.A., Faro, S., Chikindas, M.L. 2008. Natural antimicrobials and their role in vaginal health. *International Journal of Probiotics and Prebiotics* **3**: 219-230.

Eschenbach, D.A. 2007. Bacterial vaginosis: resistance, recurrence, and/or reinfection?. *Clinical Infectious Diseases* **44**: 220-221.

Fredricks, D.N., Fiedler, T.L., Marrazzo, J.M. 2005. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *The new England Journal of Medicine* **353**: 1899-1911

Gardner, H.L., Dukes, C.D. 1955. *Haemophilus vaginalis* vaginitis: a newly defined specific infection previously classified non-specific vaginitis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **69**: 962-976.

- Gardner, H.L., Dukes, C.D. 1959. *Hemophilus vaginalis* vaginitis. *Annals of the New York Academy of Sciences* **83**: 280-289.
- Gelber, S.E., Aguilar, J.L., Lewis, K.L., Ratner, A.J. 2008. Functional and phylogenetic characterization of vaginolysin, the human-specific cytolysin from *Gardnerella vaginalis*. *Journal of Bacteriology* **190**: 3896-3903.
- Gillet, E., Meys, J.F., Verstraelen, H., Bosire, C., De Sutter, P., Temmerman, M., Broeck, D.V. 2011.
- Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis.
- Biomed Central Infectious Diseases* **11**: 1-9.
- Greene, J.F., Kuehl, T.J., Allen, S.R. 2000. The papanicolaou smear: inadequate screening test for bacterial vaginosis during pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **182**: 1048-1049.
- Guerreiro, D., Gigante, M.A., Teles, L.C. 1998. Sexually transmitted diseases and reproductive tract infections among contraceptive users. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* **63**: 167-173.
- Hay, P. 2010. Bacterial vaginosis. *Elsevier* **38**: 1-6.
- Harper, J., Davis, G. 1982. Cell wall analysis of *Gardnerella vaginalis* (*Haemophilus vaginalis*).
- International Journal of Systematic Bacteriology* **32**: 48-50.
- Harwich, M.D., Alves, J.M., Buck, G.A., Strauss, J.F., Patterson, J.L., Oki, A.T., Girerd, P.H., Jefferson, K.K. 2010. Drawing the line between commensal and pathogenic *Gardnerella vaginalis* through genome analysis and virulence studies. *Biomed Genomics* **11**: 1-12.
- Jones, S.E., Versalovic, J. 2009. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *Biomed Microbiology* **9**: 35-44.
- Knoester, M., Lashley, L.E., Wessels, E., Oepkes, D., Kuijper, E.J. 2011. First report of *Atopobium vaginae* bacteremia with fetal loss after chorionic villus sampling. *Journal of Clinical Microbiology* **49**: 1684-1686.

Koumans, E.H., Markowitz, L.E., Hogan, V. 2002. Indications for therapy and treatment recommendations for bacterial vaginosis in nonpregnant and pregnant women: a synthesis of data.

Clinical Infectious Diseases **35**: 152-172.

Lamont, R.F., Sobel, J.D., Akins, R.A., Hassan, S.S., Chaiworapongsa, T., Kusanovic, J.P., Romero, R. 2011. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *An International Journal of Obstetrics & Gynecology* **118**: 533-549.

Larsson, P.G., Bergstrom, M., Forsum, U., Jacobsson, B., Strand, A., Wolner-Hanssen, P. 2005. Bacterial vaginosis transmission, role in genital tract infection and pregnancy outcome: an enigma.

Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica **113**: 233-245

Larsson, P.G., Fahraeus, L., Carlsson, B., Jakobsson, T., Forsum, U. 2007. Predisposing factors for bacterial vaginosis, treatment efficacy and pregnancy outcome among term deliveries; results from a preterm delivery study. *Biomed Womens Health* **7**: 20-26.

Ling, Z., Kong, J., Liu, F., Zhu, H., Chen, X., Wang, Y., Li, L., Nelson, K.E., Xia, Y., Xiang, C. 2010. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *Biomed Genomics* **11**: 488-504.

Livengood, C.H. 2009. Bacterial vaginosis: an overview. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology* **2**: 28-37.

Lofmark, S., Edlund, C., Nord, C.E. 2010. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *Clinical Infectious Diseases* **50**: 16-23.

Mah, T.F., O'Toole, G.A. 2001. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends in Microbiology* **9**: 34-39.

Marrazzo, J.M. 2011. Interpreting the epidemiology and natural history of bacterial vaginosis: are we still confused?. *Anaerobe* **17**: 186-190.

vaginae and *Gardnerella vaginalis* and the diagnosis of bacterial vaginosis. *European Journal of Clinical Microbiology Infectious Disease* **31**: 513-518.

- Menard, J.P., Mazouni, C., Salem-Cherif, I., Fenollar, F., Raoult, D., Boubli, L., Gannerre, M., Bretelle, F. 2010. High vaginal concentrations of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in women undergoing preterm labor. *Obstetrics & Gynecology* **115**: 134-140.
- Nugent, R.P., Krohn, M.A., Hillier, S.L. 1991. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *Journal of Clinical Microbiology* **29**: 297-301.
- O'Hanlon, D.E., Moench, T.R., Cone, R.A. 2011. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *Biomed Central Infectious Diseases* **11**: 200-208.
- Patterson, J.L., Girerd, P.H., Karjane, N.W., Jefferson, K.K. 2007. Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogen peroxide and lactic acid. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **197**: 170-177.
- Patterson, J.L., Stull-Lane, A., Girerd, P.H., Jefferson, K.K. 2010. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. *Microbiology* **156**: 392-399.
- Pavlova, S.I., Kilic, A.O., Kilic, S.S., So, J.S., Nader-Macias, M.E., Simões, J.A., Tao, L. 2002. Genetic diversity of vaginal lactobacilli from women in different countries based on 16S rRNA gene sequences. *Journal of Applied Microbiology* **92**: 451-459.
- Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G.M., Koenig, S.S., McCulle, S.L., Karlebach, S., Gorle, R., Russell, J., Tacket, C.O., Brotman, R.M., Davis, C.C., Ault, K., Peralta, L., Forney, L.J. 2011. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **108**: 4680-4687.
- Reid, G. 2001. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *The American Journal of Clinical Nutrition* **73**: 437-443.
- Rodriguez, J.M., Collins, M.D., Sjoden, B., Falsen, E. 1999. Characterization of a novel *Atopobium* isolate from the human vagina: description of *Atopobium vaginae* sp. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* **4**: 1573-1576.

- Sadhu, K., Domingue, P.A., Chow, A.W., Nelligan, J., Cheng, N., Costerton, J.W. 1989. *Gardnerella vaginalis* has a gram-positive cell-wall ultrastructure and lacks classical cell-wall lipopolysaccharide. *Journal of Medical Microbiology* **29**: 229-235.
- Saunders, S., Bocking, A., Challis, J., Reid, G. 2007. Effect of *Lactobacillus* challenge on *Gardnerella vaginalis* biofilms. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **55**: 138-142.
- Schwebke, J.R. 1999. Diagnostic methods for bacterial vaginosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* **67**: 21-23.
- Sethi, S., Das, A., Sharma, M. 2006. Inhibition of *Gardnerella vaginalis* by lactobacilli. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* **93**: 158-159.
- Silva, D., Machado, A., Alves, P., Martinez, M., Henriques, A., Cerca, N. 2011. Presence of *Gardnerella vaginalis* in healthy Portuguese women: a pilot study. PS9:35. In: Book of abstracts (Eds: J. Azevedo, J. Pedrosa, M. Sturme, N. Cerca), University of Minho, Braga.
- Spiegel, C.A., Amsel, R., Holmes, K.K. 1983. Diagnosis of bacterial vaginosis by direct Gram stain of vaginal fluid. *Journal of Clinical Microbiology* **18**: 170-177.
- Srinivasan, S., Fredricks, D.N. 2008. The human vaginal bacterial biota and bacterial vaginosis. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases* **2008**: 1-22.
- Srinivasan, S., Liu, C., Mitchell, C.M., Fiedler, T.L., Thomas, K.K., Agnew, K.J., Marrazzo, J.M., Fredricks, D.N. 2010. Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis. *Public Library of Science* **4**: 1-8.
- Swidsinski, A., Dorffel, Y., Loening-Baucke, V., Schilling, J., Mendling, W.. 2011. Response of *Gardnerella vaginalis* biofilm to 5 days of moxifloxacin treatment. *FEMS Immunology & Medical Microbiology* **61**: 41-46.
- Swidsinski, A., Mendling, W., Loening-Baucke, V., Swidsinski, S., Dorffel, Y., Scholze, J., Lochs, H., Verstraelen, H. 2008. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **198**: 97103.

Tabrizi, S.N., Fairley, C.K., Bradshaw, C.S., Garland, S.M. 2006. Prevalence of *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* in vaginal women. *Sexually Transmitted Diseases* **33**: 663-665.

Tamrakar, R., Yamada, T., Furuta, I., Cho, K., Morikawa, M., Yamada, H., Sakuragi, N., Minakami, H. 2007. Association between Lactobacillus species and bacterial vaginosis - related bacteria, and bacterial vaginosis scores in pregnant Japanese women. *Biomed Central Infectious Diseases* **7**: 128136.

Teixeira, G.S., Soares-Brandao, K.L., Branco, K.M., Sampaio, J.L., Nardi, R.M., Mendonca, M., Almeida, R.B., Farias, L.M., Carvalho, M.A., Nicoli, J.R. 2010. Antagonism and synergism in *Gardnerella vaginalis* strains isolated from women with bacterial vaginosis. *Journal of Medical Microbiology* **59**: 891-897.

Turovskiy, Y., Sutyak, N.K., Chikindas, M.L. 2011. The aetiology of bacterial vaginosis. *Journal of Applied Microbiology* **110**: 1105-1128.

Walker, R.D., Thornsberry, C. 1998. Decrease in antibiotic susceptibility or increase in resistance? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **1**: 1-4.

Witkin, S.S., Linhares, I.M., Giraldo, P., Ledger, W.J. 2007. An altered immunity hypothesis for the development of symptomatic bacterial vaginosis. *Clinical Infectious Diseases* **44**: 554-557.

Zaraté, G., Nader-Macias M.E. 2006. Influence of probiotic vaginal lactobacilli on in vitro adhesion of urogenital pathogens to vaginal epithelial cells. *Letters in Applied Microbiology* **43**: 174-180.

Heczko PB, Tomusiak A, Adamski P, Jakimiuk AJ, BMC Womens Health. 2015 .

Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

Huang H1, Song L, Zhao W. Arch Gynecol Obstet. 2014 Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials.

Herring MS1, Hodgden JD J Okla State Med Assoc. 2016 In non-pregnant patients over the age of 18 with symptomatic bacterial vaginosis, does the addition of oral or vaginal probiotics compared to standard antibiotic use alone, decrease time to recurrence?